

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **17**
Volume

Número **1**
Number




Enero-Febrero **2003**
January-February

Artículo:




Vasopresina para el manejo del choque refractario con vasodilatación

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Vasopresina para el manejo del choque refractario con vasodilatación

Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Jorge A González Salazar†

RESUMEN

Introducción: El choque refractario con vasodilatación es secundario a sepsis, choque hemorrágico, posterior a bypass cardiopulmonar, intoxicación con milrinona, trasplantes de órganos, quemaduras, posterior a colocación de dispositivo de asistencia ventricular y en el postoperatorio de puente aortocoronario. Se caracteriza por cursar con niveles inapropiadamente bajos de vasopresina (VP) la cual es fundamental para mantener el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) y la presión arterial (PAM).

Pacientes y métodos: Se incluyeron en el estudio trece pacientes con diagnóstico de choque refractario con vasodilatación. En todos se realizó monitoreo hemodinámico y ecocardiografía. Se inició infusión de VP a dosis de 0.04 UI/min por un lapso de 24 a 96 horas. Las mediciones se realizaron previo a la infusión, así como a intervalos de 2, 4, 8, 16, 24 horas.

Resultados: Se observó durante la infusión de VP un incremento significativo del IRVS y de la PAM ($p < 0.05$) sin que se modificasen ningún otro de los parámetros valorados. El estado de choque revirtió y fue posible suspender la norepinefrina manteniendo la dopamina a dosis dopa.

Conclusión: El empleo de VP en el choque refractario con vasodilatación a dosis bajas y en infusión continua incrementa el IRVS y la presión de perfusión sin modificar otros parámetros hemodinámicos y/o metabólicos.

Palabras clave: Shock refractario, tratamiento, vasopresina, monitoreo.

SUMMARY

Introduction: Refractory shock with vasodilatation is caused by sepsis, hemorrhagic shock, after cardiopulmonary bypass, milrinone intoxication, organ donors receptors, burned patients and after placement of ventricular assistance dispositive. Inappropriately low levels of vasopressin (VP) which plays an important role in the maintenance of systemic vascular resistance index (SVRI) and mean arterial pressure (MAP) are present.

Patients and methods: Thirteen patients with diagnosis of refractory shock with vasodilatation were included; hemodynamic monitoring, and echocardiography were performed.

VP infusion was started at dose of 0.04 IU/min from 24 to 96 hours. The values were registered at 2, 4, 8, 16, and 24 hours.

Results: It was observed during the infusion of VP a significant increase of SVRI and MAP ($p < 0.05$) without changes in any other parameters. Shock was corrected and it was possible to discontinue norepinephrine and reduce dopamine at dopa dose. Two patients died due to multiple organic failure.

Conclusion: The infusion of small doses of VP in refractory shock with vasodilatation increases the SVRI and perfusion pressure without changes in other hemodynamic and metabolic parameters.

Key words: Refractory shock, treatment, vasopressine, monitoring.

ANTECEDENTES

La arginina-vasopresina, también conocida como hormona antidiurética es esencial para mantener el equilibrio hídrico y la estabilidad cardiovascular. Su aplicación clínica en los últimos años se centró en el manejo de la diabetes insípida y de la hemorragia por várices esofágicas.

* Jefe de Servicio de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de PEMEX. Coordinador del Curso de Terapia Intensiva.

† Residente de la Especialidad de Terapia Intensiva.

En 1971, Errington describió la cinética de la VP en el choque hemorrágico, a partir de esta publicación aparecieron en la literatura múltiples estudios en relación a los cambios y efectos de la VP en el choque, pero fue en 1997 cuando Landry y col. propusieron su uso en el choque séptico refractario y en otros estados de choque asociados a vasodilatación como el que se presenta posterior a puente aortocoronario. Por los efectos vasculares de la VP y el incremento asociado en la perfusión coronaria Wenzel y col. la propusieron como medicamento promisorio en la reanimación cardiopulmonar.¹⁻³

1. FISIOLÓGÍA

A. Síntesis y liberación

La VP es un nonapéptido con un puente disulfuro entre dos cisteínas. El gen que codifica para la síntesis de VP está constituido por tres exones y en el humano se localiza en el cromosoma 20.⁴

Se sintetiza en las neuronas magnocelulares localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo como pre-prohormona la cual está constituida por el nonapéptido arginina vasopresina (AVP), neurofisiina II, aminoácidos básicos, copeptina y un tripéptido de unión. Del citoplasma, está preprohormona es transportada al aparato de Golgi donde se almacena en gránulos neurosecretorios. En este sitio los diferentes componentes son separados y transportados vía axonal a la hipófisis posterior, en donde se almacena.

Únicamente del 10-20% de la hormona total puede ser liberada rápidamente, para después hacerlo en pulsos lentos y continuos. El proceso completo de síntesis, transporte y almacenaje se lleva a cabo en una a dos horas.^{5,6}

La liberación de la VP es secundaria a estímulos osmóticos, hipovolémicos, hormonales y no osmóticos.⁷⁻¹⁰

B. Regulación osmótica

La hiperosmolaridad es uno de los estímulos más potentes para la liberación de VP. Es controlado por la activación de osmorreceptores periféricos y centrales. Los osmorreceptores periféricos se encuentran localizados en la vena porta y responden de manera rápida a los cambios osmolares inducidos por los alimentos y líquidos ingeri-

dos. Los osmorreceptores centrales detectan cambios de osmolaridad en rangos muy estrechos y se encuentran localizados en regiones cerebrales excluidas de la barrera hematoencefálica. La activación de receptores por cambios osmolares inducen despolarización de las neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico y paraventricular iniciando el proceso de transporte y liberación de VP.

C. Regulación hipovolémica

La depleción de volumen intravascular y la hipotensión, son potentes estimuladores de la liberación de VP, la cual es mediada a través de la activación de receptores de estiramiento que se encuentran localizados en aurícula izquierda, ventrículos, arco aórtico y seno carotídeo. Los dos primeros sensan cambios de volumen y los segundos cambios de presión. La activación de estos receptores además de la liberación de VP, activan mecanismos adrenérgicos, liberación de renina y modulación del péptido natriurético auricular con la finalidad de mantener estabilidad hemodinámica.¹¹⁻¹³

D. Regulación hormonal

Hay una serie de hormonas y mediadores que se liberan en el estado de choque y que directamente estimulan o inhiben la liberación de VP. Los factores liberadores son: acetilcolina (vía receptores nicotínicos), histamina, nicotina, dopamina, prostaglandinas, angiotensina II. La hipoxemia y la hipercapnia a través de estimulación de quimiorreceptores localizados en el cuerpo carotídeo, son potentes liberadores de VP.

Los inhibidores descritos hasta el momento son: opioides, ácido gammaminobutírico, péptido natriurético auricular.

El óxido nítrico (ON), es un potente mediador de vasodilatación e hipotensión en choque séptico, el cual además de esta función tiene la capacidad de inhibir la liberación de VP vía AMPc.¹³

La norepinefrina (NE) tiene acción bifásica ya que a través de receptores alfa 1 o alfa 2 inhibe o estimula la secreción de VP.^{14,15}

E. Regulación no osmótica

Dentro de éstas se incluye al dolor, náusea, acidosis y estrés emocional. La náusea puede incrementar los niveles de VP de 20 a 500 veces y contribu-

ye a la elevación de ésta, durante reacciones vasovagales, vértigo de movimiento, hiperemesis del embarazo, quimioterapia y cetoacidosis.¹⁶

2. METABOLISMO

Los niveles séricos normales de VP en estado de hidratación adecuada son < 4 pg/mL. La privación de agua y el incremento de la osmolaridad plasmática se asocian a niveles de 10 pg/mL. La concentración máxima de orina se logra con niveles de VP de 20 pg/mL. Su vida media es de diez a treinta y cinco minutos y es metabolizada en hígado y riñón por vasopresinasas.¹⁷

3. RECEPTORES DE VASOPRESINA

Los receptores de vasopresina pertenecen a la superfamilia de receptores de proteína G, con siete dominios transmembrana. Se han descrito cuatro subtipos de receptores cuya localización, densidad y distribución van a determinar diferentes efectos fisiológicos (*cuadro I*).

Los receptores V1, se localizan en el endotelio vascular y median vasoconstricción por activación de fosfolipasa C y liberación de calcio por la vía de fosoinositol. Los receptores V2, se localizan en túbulos colectores renales y células endoteliales y median la retención de agua y el efecto antidiurético de la VP, vía activación de adenilato ciclasa e incremento de AMP cíclico. Los receptores V3 tienen efectos centrales e incrementan los niveles de ACTH a través de la activación de diferentes proteínas G. Los receptores de oxitocina (OTR), se localizan en útero, mama, células endoteliales de vena umbilical, aorta y vena pulmonar.

Su activación induce la contracción uterina además de mediar respuesta vasodilatadora dependiente de calcio, vía estimulación de óxido nítrico (ON).^{18,19}

4. EFECTOS SISTÉMICOS

Las acciones fisiológicas de la VP son las siguientes:

- A. Regula el metabolismo del agua, mediante el aumento en permeabilidad de los túbulos colectores a través de receptores V2, lo que regula la retención hídrica y su efecto antidiurético.
- B. Regula el tono vasomotor y de esta manera interviene en la estabilidad hemodinámica.

C. Favorece la liberación de ACTH y cortisol.

D. A través de activación de receptores V2 (agonista sintético 1-desamino-8-D arginina vasopresina) causa agregación plaquetaria y liberación de factor de von Willebrand.

E. A nivel cerebral actúa como neurotransmisor en ritmos circadianos, ingesta de agua, regulación cardiovascular, termorregulación, y nocicepción.²⁰

5. VASOPRESINA EN CHOQUE

El efecto antidiurético y la conservación de agua, es la función más notable de la VP, pero también está involucrada en la homeostasis cardiovascular a través de vasoconstricción, mantenimiento de resistencias vasculares sistémicas y presión arterial. Su efecto antidiurético se observa en rangos de 1-7 pg/mL, y su efecto vasoconstrictor requiere de niveles suprafisiológicos en rangos de 10-200 pg/mL.^{21,22}

La VP, es un potente vasoconstrictor en piel, músculo esquelético, grasa, páncreas y tiroides, siendo menor este efecto en la circulación mesentérica, coronaria y cerebral lo cual puede estar en relación a su interacción con ON.

En condiciones fisiológicas, la VP juega un papel menor en la regulación de la presión arterial, pero en choque hemorrágico o séptico es fundamental para mantener presión arterial. Lo anterior se ha demostrado en modelos experimentales de choque endotóxico, en los cuales el pretratamiento con antagonistas específicos de VP amplifican el efecto vasodilatador e hipotensor de la endotoxina y en estos mismos, el tratamiento con VP exógena incrementa la presión arterial y disminuye la mortalidad. En animales con diabetes insípida, presentan mala respuesta a la hipotensión y a los estados de choque con elevada mortalidad.²³⁻²⁸

En el choque, la VP tiene una respuesta bifásica. En la primera fase, se presenta incremento en su liberación con niveles séricos que varían entre 100 a 1,800 pg/mL, para continuar con una segunda fase en la que descienden progresivamente los niveles séricos hasta 1-12 pg/mL, lo cual se asocia a choque, vasodilatación refractaria e hipoperfusión coronaria, lo que se ha demostrado en múltiples estudios, y se relaciona a mal pronóstico y falta de respuesta al manejo con líquidos, inotrópicos y vasopresores.²⁹⁻³⁴

Este fenómeno se ha descrito en choque séptico y hemorrágico, en donadores de órganos con grave inestabilidad hemodinámica y en estados de vaso-

dilatación posteriores a puente aorto-coronario y a colocación de dispositivo de asistencia mecánica-ventricular, lo cual ha llevado al concepto de que en choque asociado a vasodilatación refractaria existe depleción relativa de VP o lo que también se ha denominado, niveles plasmáticos inapropiadamente bajos, en los cuales a pesar de que se preserva la acción antiurética se pierde el efecto modulador del tono vascular.³⁴⁻³⁶

6. VASOPRESINA EN PARO CARDIACO

El paro cardíaco y la actividad eléctrica sin pulsos, se caracterizan por cursar con pérdida del tono vascular periférico y estado de choque con vasodilatación, ésta trae como consecuencia una mala distribución del flujo sanguíneo e hipoperfusión coronaria. La epinefrina (E), por su efecto vasoconstrictor, es considerada el medicamento de elección en los algoritmos de reanimación por incrementar la resistencia vascular sistémica y la perfusión coronaria.

En el paro cardíaco, la VP presenta la misma dinámica que en los estados de choque comentados previamente reportándose que pueden presentarse niveles séricos inapropiadamente bajos para los requerimientos hemodinámicos. Por este motivo se postuló desde 1997 que la VP podría ser de utilidad en las maniobras de reanimación en paro cardíaco.

La utilidad de la VP durante el paro cardíaco se ha demostrado tanto en estudios animales como humanos en los cuales se documentó que incrementa el flujo sanguíneo miocárdico y cerebral, además de mejorar la sobrevida.⁵⁹⁻⁶²

En estudios comparativos de VP *versus* E en maniobras de reanimación cardiopulmonar se demostró que aquellos que son manejados con VP tienen una mayor respuesta y mejor sobrevida. Por lo anterior en la actualidad, la American Heart Association la recomienda como alternativa a la E en fibrilación ventricular refractaria y como medicamento de rescate en aquellos enfermos en paro cardíaco a pesar del uso de dosis altas de E. Aunque se requiere de mayor número de estudios, la VP es un medicamento promisorio que puede llegar a ser de primera elección en las maniobras de reanimación en paro cardíaco.⁶³⁻⁶⁸

En base a lo anterior se desarrolló un protocolo en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX para valorar el efecto de la VP en el choque refractario con vasodilatación.

MARCO DE REFERENCIA

El choque refractario con vasodilatación se caracteriza por hipotensión secundaria a vasodilatación periférica, la cual es refractaria a fármacos empleados como dopamina, norepinefrina y que evoluciona a un estado de hiperdinamia descompensada con hipoperfusión tisular y a disfunción orgánica múltiple.

La cinética de la arginina-vasopresina ha sido descrita recientemente en relación a los cambios y efectos en el choque refractario con vasodilatación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El uso de VP exógena es capaz de revertir el deterioro hemodinámico que se presenta en pacientes con diagnóstico de choque refractario con vasodilatación y tener un impacto en la mortalidad?

JUSTIFICACIÓN

El choque refractario con vasodilatación se asocia a una elevada morbimortalidad. El uso de vasopresina exógena en este grupo de pacientes es una alternativa terapéutica útil ya que revierte el estado de deterioro hemodinámico que se presenta en estos enfermos.

OBJETIVO

El propósito de este estudio fue valorar el efecto hemodinámico y de aporte/consumo de oxígeno de la administración de vasopresina exógena en enfermos con choque refractario con vasodilatación que requieren dosis altas de inotrópicos y aminas presoras, así como su impacto en la mortalidad.

HIPÓTESIS

La vasopresina revierte los efectos hemodinámicos del choque refractario con vasodilatación y disminuye la mortalidad.

DISEÑO

Se realizó un estudio prospectivo, experimental, longitudinal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Universo de estudio

Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de

Alta Especialidad de PEMEX durante el periodo del año 2001-2002 con diagnóstico de choque refractario con vasodilatación.

Tamaño de la muestra

Se estudiaron 13 pacientes, el tamaño de la muestra se basó con una probabilidad de error alfa de 0.05 y error beta de 0.2.

Criterios de inclusión

Diagnóstico. Pacientes de ambos sexos de 20 a 85 años que reunieron los criterios de choque refractario con vasodilatación:

- Hipotensión (PAS < 80 mmHg o TAM < 60 mmHg) a pesar de una reanimación hídrica adecuada (PVC > 7 mmHg, PCP > 10 mmHg) y del uso de aminas presoras con incremento progresivo en sus dosis sin respuesta vascular. Con dosis de escalamiento de norepinefrina (NE) de 0.3 a 0.5 µg/kg/min y dopamina de 10-15 µg/kg/min con requerimiento aún de dosis mayores sin lograr incremento en la resistencia vascular sistémica y en la presión arterial media.
- Hiperdinamia, caracterizada por vasodilatación, definida ésta por: índice de resistencia vascular sistémica menor de 1,200 dinas/seg/cm⁻⁵/m², e índice cardiaco por arriba de 4 L/min/m².
- Oliguria: definida como volúmenes urinarios menores de .5 mL/kg/h, con un volumen en 24 h menor de 400 mL.
- Hipoperfusión sistémica: manifestada con distensión abdominal, piel marmórea, llenado capilar distal mayor de tres segundos. Aunado a lo anterior también se pueden presentar arritmias cardiacas, alteraciones neurológicas (si el paciente no se encuentra bajo sedación) y datos de respuesta inflamatoria sistémica.
- Acidosis metabólica (de tipo láctico).
- Respuesta inflamatoria sistémica: definida como temperatura corporal > 38 °C ó < 36 °C, frecuencia cardiaca > 90 latidos/min, frecuencia respiratoria > 20, hiperventilación (PaCO₂ < 32 mmHg), leucocitos > 12,000/mm³ ó < 4,000/mm³, neutrófilos inmaduros > 10%.

Criterios de exclusión

Pacientes con hipovolemia (PVC < 7 cm H₂O ó PCP < 10 mmHg), historia de enfermedad arterial coronaria o antecedentes de insuficiencia cardiaca o evidencia hemodinámica de insuficiencia cardiaca

(IC < 2.5 L/min/m² a pesar de PCP > 10 mmHg o fracción de expulsión ventricular izquierda < 50% por ecocardiograma).

Criterios de eliminación

Se eliminaron del estudio aquellos pacientes que presentaron evidencia de isquemia hepática, intestinal, miocárdica, dérmica.

Variables

Independientes

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla

Dependientes

- Presión arterial media
- Presión capilar en cuña
- Gasto cardiaco
- Índice cardiaco
- Índice de resistencias vasculares sistémicas
- Índice de resistencias vasculares pulmonares
- Aporte de oxígeno
- Consumo oxígeno
- Extracción de oxígeno
- Dosis de infusión de vasopresores (dopamina, norepinefrina, vasopresina)

Criterios de eficacia

- Presión arterial media
- Índice de resistencias vasculares sistémicas
- Aporte de oxígeno
- Consumo de oxígeno
- Extracción de oxígeno
- Dosis de infusión de vasopresores (dopamina, norepinefrina, vasopresina)

Datos de seguridad

- Análisis de eventos adversos

Parámetros de medición de variables

- Línea arterial: medición de la presión arterial por registro continuo y para toma de muestras para gasometría.

- Electrocardiografía continua en derivaciones DII, V5, con registro continuo de la frecuencia cardíaca, monitoreo automático del segmento ST, descartar presencia de arritmias.
- Ecocardiografía transtorácica para valorar la fracción de expulsión (FEx), función diastólica (relación E/A) y el patrón de contractilidad del ventrículo izquierdo con la finalidad de descartar zonas de discinesia, hipocinesia o acinesia.
- Saturación de oxígeno mediante oxímetro de pulso de manera continua.
- Gasometría arterial y venosa con determinación de contenido arterial y venoso de oxígeno, diferencia arterio-venosa ($Da-vO_2$), cálculo del aporte (DO_2), consumo (VO_2) y extracción de oxígeno (EO_2). La muestra venosa se obtendrá de sangre venosa de la arteria pulmonar.
- Catéter de Swan-Ganz para la obtención de presión venosa central (PVC), presión sistólica/diastólica (PAPS, PAPD) y media (PAPM) de la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar (PCP), índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), pulmonares (IRVP), gasto cardíaco (GC) por el método de termodilución, índice cardíaco (IC).
- Dosis de fármacos vasopresores: fue disminuyendo su requerimiento de acuerdo a la evolución hemodinámica de los enfermos.
- Se monitorizaron los volúmenes urinarios durante la infusión de vasopresina, así como la determinación sérica de glucosa, urea, creatinina, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg), transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica (TGO, TGP), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), creatinfosfoquinasa-fracción MB (CPK-MB), bilirrubinas total, directa, indirecta (BT, BD, BI), electrolitos urinarios (Na, K, Cl).

Procedimiento de captación de la información

Los pacientes se encontraban bajo sedación con midazolam, intubación endotraqueal en ventilación mecánica controlada. Fueron monitorizados con electrocardiografía continua en derivaciones DII, V5, monitoreo automático del segmento ST, medición de la presión arterial por método invasivo, saturación de oxígeno mediante oxímetro de pulso, colocación de catéter de Swan-Ganz en vena subclavia o femoral para determinación de presión venosa central (PVC), presión sistólica/diastólica (PAPS/PAPD) y media (PAPM) de la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar (PCP), índice de

sistencias vasculares sistémicas (IRVS), pulmonares (IRVP), gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC), se valoró la fracción de expulsión (FEx), función diastólica (relación E/A) y el patrón de contractilidad del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía transtorácica, toma de gasometría arterial y venosa con determinación de contenido arterial y venoso de oxígeno, diferencia arterio-venosa ($D[a-v]O_2$) con cálculo de los parámetros metabólicos: aporte de oxígeno (DO_2), consumo de oxígeno (VO_2), extracción de oxígeno (EO_2).

Una vez obtenidos los parámetros basales, se inició con la infusión de vasopresina a dosis de 0.04 UI/min, la cual se mantuvo por 72 horas con disminución posterior en forma progresiva en un lapso de 24 horas. Se realizaron mediciones de las variables ya mencionadas a las 2, 4, 8, 16, 24, 48, 72 y 96 horas con registro en la hoja de cálculo correspondiente. Las dosis de aminas presoras se modificaron de acuerdo a la evolución hemodinámica de los enfermos y los requerimientos de líquidos se ajustaron para mantener la presión capilar pulmonar entre 15-20 mmHg.

Además de la medición de las variables enunciadas, se valoraron los volúmenes urinarios durante la infusión de VP, así como la determinación sérica de glucosa, urea, creatinina, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg), transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica (TGO, TGP), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubinas total, directa, indirecta (BT, BD, BI), electrolitos urinarios (Na, K, Cl).

Con la finalidad de diagnosticar efectos adversos durante la infusión de VP, se monitorizaron estrechamente datos de isquemia cardíaca, esplácnica, dérmica y de extremidades mediante: la presencia de alteraciones en el segmento ST y/o la onda T del electrocardiograma, determinaciones de CPK y su fracción MB, presencia de distensión abdominal y/o evacuaciones sanguinolentas, peristalsis, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, exploración clínica rutinaria valorando el llenado capilar, coloración de la piel.

PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

Análisis de información

Los resultados se expresaron en media \pm desviación estándar. Se aplicará la prueba de análisis de varianza y el significado estadístico se definió como $p < 0.05$. Se realizó prueba de t con corrección de Bonferroni.

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos están de acuerdo a lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, y conforme al artículo 17, sección III de investigación con riesgo mayor al mínimo. Asimismo este estudio llena los criterios enunciados en la declaración de Helsinki. Se obtuvo consentimiento informado de cada uno de los familiares de los pacientes.

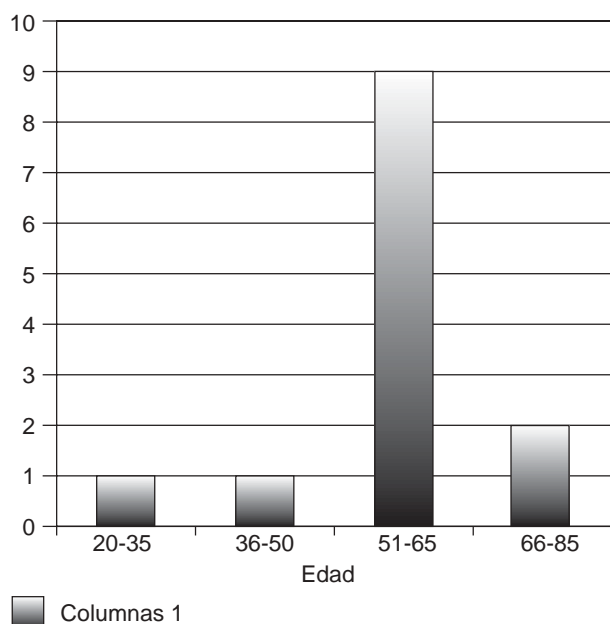


Figura 1. Distribución por edad y sexo.

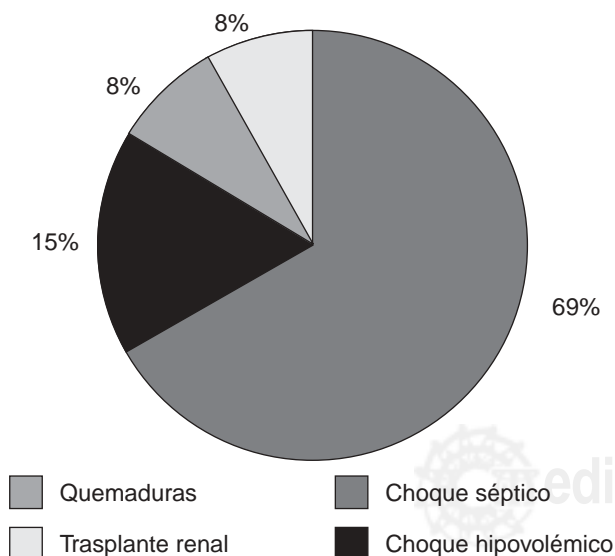


Figura 2. Etiología.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 13 pacientes, nueve del sexo masculino y cuatro del sexo femenino. El rango de edad fue de 23 a 84 años con un promedio de 59.3 años (figura 1). El choque refractario con vasodilatación fue secundario a sepsis en 9 enfermos, hipovolemia en dos de ellos, quemadura grave y extensa (60% de superficie corporal y de segundo y tercer grado) en uno y en periodo postrasplante renal inmediato de riñón cadavérico en un paciente (figura 2).

Todos los enfermos presentaban antes del inicio de la VP hipotensión refractaria a volumen y al empleo de aminas vasopresoras a dosis elevadas: dopamina > 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y norepinefrina > 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, con requerimiento de dosis cada vez más altas,

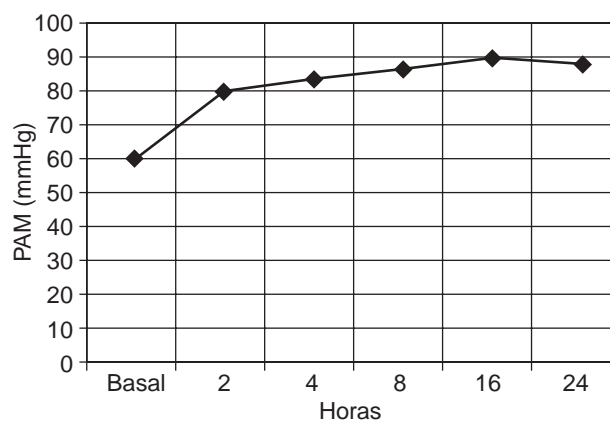


Figura 3. Presión arterial media (PAM).

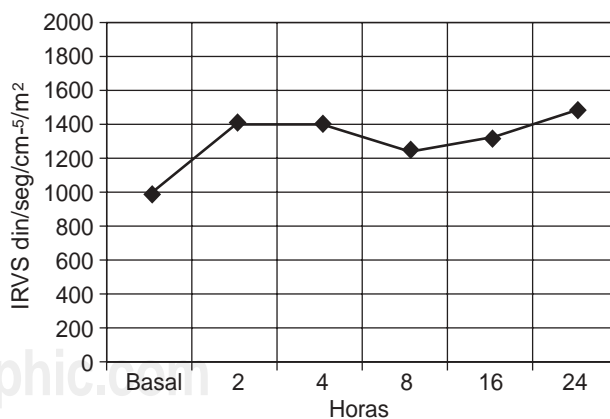


Figura 4. Índices de resistencias vasculares sistémicas (IRVS).

sin obtener respuesta y con mayor deterioro de la perfusión sistémica.

Una vez iniciada la infusión de VP a dosis de 0.04 UI/minuto se observó a partir de la segunda hora un incremento progresivo y significativo ($p < 0.05$) del índice de resistencia vascular sistémica y de la presión arterial media, lo cual se mantuvo durante el periodo de infusión de 24 horas (*cuadro II, figuras 3 y 4*).

La respuesta hemodinámica favorable a la infusión de VP manifestada como reversión del estado de choque con vasodilatación hizo posible disminuir progresivamente la dosificación de la dopamina y norepinefrina, logrando suspender la norepinefrina a las 24 horas y mantener dosis bajas de dopamina de 3 µg/kg/min con la finalidad de mantener perfu-

sión del lecho esplácnico. Lo anterior ocurrió excepto en un paciente.

A partir de las 12 horas y una vez que se alcanzó la estabilidad hemodinámica se inició la disminución progresiva en la dosis de VP, lográndose suspender en dos pacientes a las 24 horas y reducción de la dosis de ésta en un 50% en dos pacientes. El resto de los pacientes continuaron recibiendo VP con suspensión gradual para evitar un efecto de rebote, registrándose como el mayor tiempo de infusión 96 horas hasta antes de su suspensión.

Los pacientes se mantuvieron con taquicardia sinusal, no se presentaron arritmias ni alteraciones de la onda T o del segmento ST. Durante la infusión de VP no se presentaron modificaciones significativas en el índice cardiaco, índice de resistencia vas-

Cuadro I. Receptores de vasopresina.

Receptores	Tejidos	Efectos	Señales intracelulares
-V1	Músculo liso vascular renal, vejiga adipocitos, plaquetas bazo, testículos	Vasoconstricción	Vía del fosfoinositol (activación de la fosfolipasa C) ↑Ca ⁺⁺ intracelular
-V2	Conducto colector renal Endotelio	↑permeabilidad al agua Vasodilatación	↑AMPc Mediado por NO
-V3	Hipófisis	Neurotransmisor Liberación ACTH	↑AMPc
-OTR	Útero Glándula mamaria Endotelio	Vasoconstricción Vasodilatación	Fosfolipasa C Mediado por NO

Cuadro II. Parámetros hemodinámicos-metabólicos-dosis de aminas vasoactivas.

	Basal	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h
PAM	59 ± 3*	80 ± 4.7*	84 ± 3.3*	88 ± 3.8*	91 ± 3*	88 ± 3.6*
IC	5.66 ± 0.8	4.6 ± 0.5	4.4 ± 0.4	5.0 ± 0.5	5 ± 0.45	4.4 ± 0.4
IRVS	976 ± 206*	1,396 ± 191*	1,400 ± 124*	1,238 ± 102*	1,321 ± 156*	1,493 ± 183*
IRVP	155 ± 19	184 ± 21	203 ± 41	201 ± 44	218 ± 54	225 ± 32
PCP	19 ± 1.2	19 ± 1.42	18 ± 1.5	16.8 ± 1.2	16.3 ± 1	19 ± 1.4
DO ₂	1,193 ± 163	1,186 ± 144	1,152 ± 118	1,318 ± 145	1,172 ± 141	1,091 ± 87
VO ₂	255 ± 39	246 ± 30	229 ± 25	262 ± 29	278 ± 44	247 ± 48
EO ₂	23 ± 3	26 ± 4	22 ± 1.8	26 ± 2.3	22 ± 1	21 ± 1.6
DOPA	17 ± 3	16 ± 3	14.3 ± 3	10 ± 2.25	5.3 ± 1.7	3.8 ± 1.4
NOREPI	21.7 ± 4	20.3 ± 4	17 ± 4	12.5 ± 2.7	7.2 ± 1.8	4 ± 1.7
VASOP	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04

PAM: Presión arterial media (mmHg). IC: Índice cardiaco (L/m/m²). IRVS: Índice de resistencia vascular sistémica (din/seg/cm⁵/m²). IRVP: Índice de resistencia vascular pulmonar (din/seg/cm⁵/m²). PCP: presión capilar pulmonar (mmHg). DOPA: Dopamina (≈g/kg/min) NOREPI: Norepinefrina en ≈g/kg/min. VASOP: Vasopresina. VASOP: Vasopresina en UI/min. * $p < 0.05$

cular pulmonar, presión capilar pulmonar, aporte, consumo y extracción de oxígeno ($p > 0.05$). La diuresis se mantuvo y presentó incremento no significativo una vez que se inició la infusión de vasopresina (cuadro II, figuras 5 a 10). Los niveles de CPK-MB, pruebas de función hepática y azoados no se modificaron y se mantuvieron dentro de lo normal. No se presentó evidencia clínica de isquemia intestinal, cutánea o de extremidades.

Todos los pacientes tuvieron una respuesta favorable a las 24 horas. Un paciente no respondió al tratamiento y falleció a las 24 horas de haberse iniciado la infusión de VP, este paciente tenía diagnóstico de choque séptico. Otro paciente falleció por disfunción orgánica múltiple que se presentó de manera progresiva 4 días después de haber completado el tratamiento con VP y que estuvo en relación a sepsis no controlada (abdomen congelado y múltiples abscesos intraabdominales).

DISCUSIÓN

El choque refractario con vasodilatación es frecuente en las unidades de terapia intensiva y se asocia a una elevada mortalidad.

Desde el punto de vista fisiopatológico es una entidad compleja que se desarrolla posterior a la acción inicial de un disparador que condiciona disfunción, mediada por diferentes mediadores solubles, de los mecanismos de control vasomotor a nivel de la pequeña circulación secundario al incremento a nivel vascular de los niveles de GMPc, apertura de los canales de potasio dependiente de ATP y disminución en los niveles de vasopresina; lo cual por un lado disminuye la disponibilidad de calcio a nivel citosólico y por otro disminuye la actividad de los receptores V-1 de vasopresina a nivel vascular, eventos que evolucionan a un estado de vasodilatación grave y refractaria al empleo de vasopresores convencionales como la dopamina y norepinefrina.

En condiciones fisiológicas, la vasopresina juega un papel menor en la regulación de la presión arterial, pero en choque hemorrágico y/o séptico es fundamental para mantener la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, lo que se ha demostrado en modelos experimentales de choque hemorrágico y endotóxico, en los cuales el pretratamiento con antagonistas específicos de vasopresina amplifican el efecto vasodilatador e hipotensor y en estos mismos, el pretratamiento con vasopresina exógena evita la vasodilatación grave, mantiene resistencias sistémicas y presión arterial, disminuyendo de manera significativa la mortalidad.²³⁻²⁸

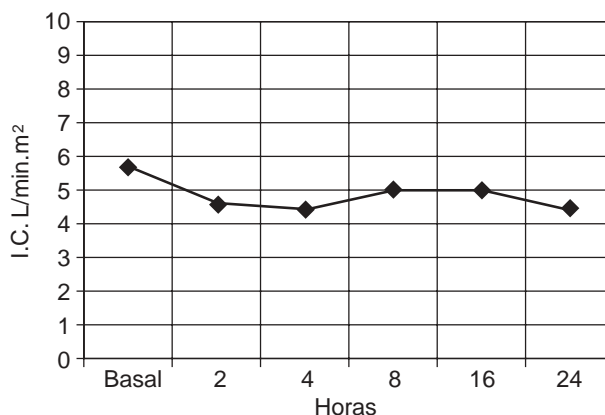


Figura 5. Índice cardiaco (IC).

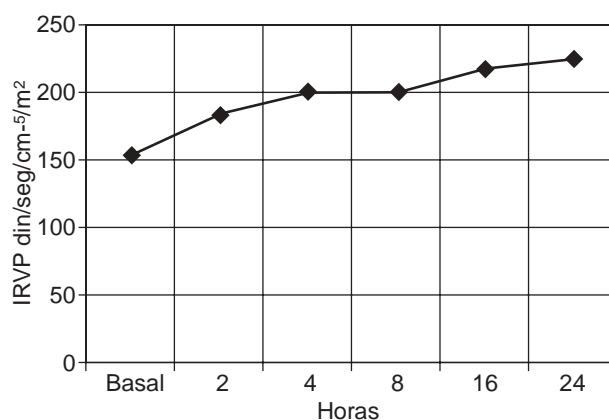


Figura 6. Índices de resistencias vasculares pulmonares (IRVP).

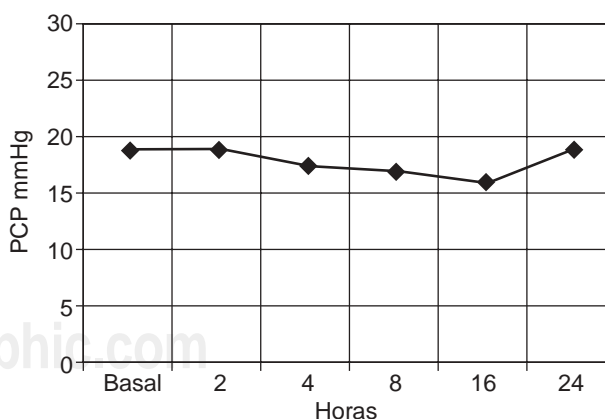


Figura 7. Presión capilar pulmonar (PCP).

En el choque la vasopresina tiene una respuesta bifásica. En la primera se presenta incremento en su liberación con niveles séricos que varían entre 100 a 1,800 pg/mL, para continuar con una segunda fase en la que descienden progresivamente los niveles séricos hasta 1 a 12 pg/mL, lo cual se asocia a choque, vasodilatación refractaria e hipoperfusión coronaria en fases avanzadas. Esto se ha demostrado en múltiples estudios y se relaciona a mal pronóstico y falta de respuesta al manejo con líquidos, inotrópicos y vasopresores.²⁷⁻³²

La depleción de vasopresina juega un papel fundamental en la fisiopatología del choque refractario con vasodilatación. Los mecanismos propuestos son los siguientes:^{13,14,38,43}

1. Depleción de vasopresina en hipófisis posterior secundaria a rápida liberación, la cual es secundaria a intensa estimulación osmótica y barorreceptora que se presenta en hipotensión y choque.
2. Insuficiencia autonómica con bloqueo de barorreceptores periféricos, lo cual se asocia a interferencia con la señal disparadora a nivel central.
3. Niveles elevados de norepinefrina sérica ya sea como parte de la respuesta metabólica al estado de choque o secundario al uso terapéutico de ésta, condicionan inhibición en la liberación de vasopresina a nivel central vía receptores alfa 1.
4. Incremento en la síntesis de óxido nítrico del endotelio vascular de la hipófisis posterior con la subsecuente inhibición en la liberación de vasopresina, lo cual interfiere con su efecto vasopresor periférico, evento que se amplifica por la producción exagerada de óxido nítrico a nivel sistémico y el efecto sinérgico que tienen la hipoxia con los niveles bajos de vasopresina sobre la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP y que condicionan una baja disponibilidad de calcio citosólico para llevar a cabo la contracción del músculo vascular.

Se ha demostrado en estudios experimentales y clínicos de choque refractario con vasodilatación que la corrección de los niveles inapropiadamente bajos de vasopresina, mediante la aplicación exógena y a dosis muy bajas de esta hormona, revierte la vasodilatación refractaria e incrementa la presión arterial, lo que hace una buena alternativa terapéutica. Su acción vasopresora en esta entidad se presenta aun en estados de resistencia a norepinefrina, angiotensina II y endotelina.^{13,14,25-30,32,33,38}

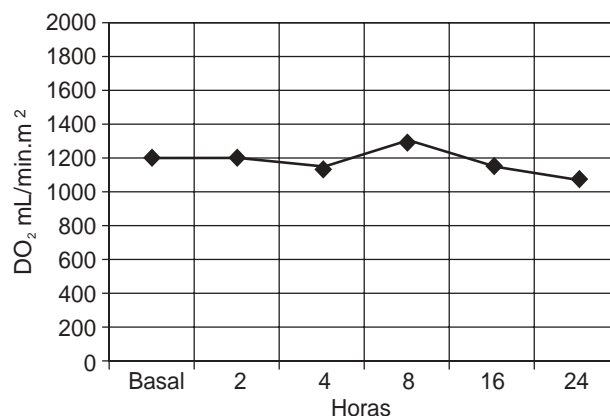


Figura 8. Aporte de oxígeno (DO₂).

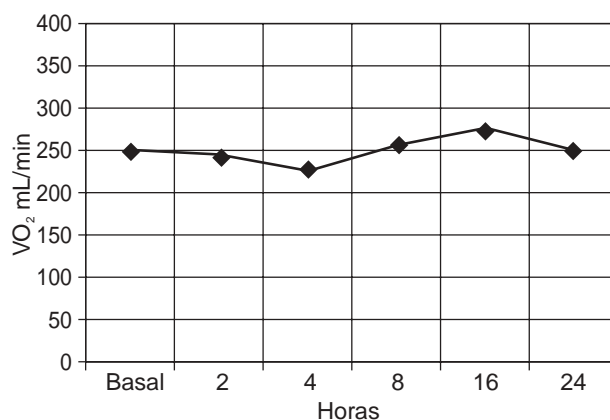


Figura 9. Consumo de oxígeno (VO₂).

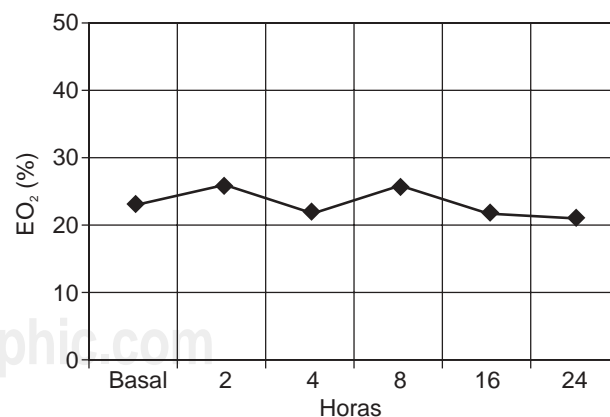


Figura 10. Extracción de oxígeno (EO₂).

En base al conocimiento previo, llevamos a cabo el presente estudio en el que demostramos que la infusión continua de vasopresina a dosis bajas (0.04 UI/min), incrementa la resistencia vascular sistémica y la presión de perfusión en enfermos con choque refractario con vasodilatación, que no habían presentado respuesta adecuada a: volumen y a dosis terapéuticas de aminas presoras convencionales. El grupo de enfermos incluidos en el estudio correspondían a sépticos, quemados, post-hemorragia exsanguinante y postrasplante renal.

Nuestro estudio concuerda con los resultados de trabajos previos publicados por Landry, Malay, Argenziano, Rosenzweig, Morales, Chen y Gold, los cuales demostraron que en estados de choque refractario con vasodilatación de diferente etiología (sepsis, postpuente aortocoronario, postcolocación de dispositivo de asistencia mecánica ventricular, intoxicación con milrinona, posterior a reanimación de choque por hemorragia exsanguinante que cursó con hipotensión prolongada, etc.), la infusión de vasopresina a dosis bajas resulta en reversión del estado de vasodilatación con mejoría en la perfusión tisular y esplácnica, asociado a disminución progresiva en la dosis y suspensión de aminas presoras, lo que resulta en incremento del gasto urinario y control de la acidosis.³⁴⁻³⁶

Al igual que en nuestro estudio, en trabajos previos se ha demostrado que la resistencia vascular pulmonar, índice cardiaco, presión capilar pulmonar y aporte/consumo de oxígeno no se modifican. Esto está en relación a que el efecto de la vasopresina en el estado de vasodilatación refractaria es meramente vascular periférica (acción en receptores V1), sin modificar otra constante fisiológica.^{20,30,40-42}

Los mecanismos involucrados en el efecto hemodinámico de la vasopresina en el choque con vasodilatación refractaria son:^{39,44-46}

1. Las concentraciones inapropiadamente bajas de vasopresina favorecen una mayor disponibilidad de receptores V-1, que condiciona que aun a dosis bajas, la vasopresina los ocupe ejerciendo su acción vasoconstrictora.
2. La vasopresina potencia el efecto vasoconstrictor de la norepinefrina.
3. La vasopresina inhibe los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular y de esta manera, incrementa la disponibilidad de calcio a nivel celular para la contracción del músculo liso.

4. La vasopresina bloquea al GMPc, que es el segundo mensajero del óxido nítrico y de esta manera inhibe su acción vasodilatadora.
5. La vasopresina bloquea la síntesis de la sintetasa inducible de óxido nítrico mediada por lipopolisacárido.

El empleo de dosis bajas de vasopresina en el choque refractario con vasodilatación, pese a lo esperado por su acción fisiológica, mantiene el gasto urinario, además de existir reportes en los que se demuestra que lo incrementa. En nuestro estudio encontramos que el volumen urinario mejoró (datos no mostrados) sin ser estadísticamente significativo. Este evento fisiológico está en relación a una mejor perfusión renal y del lecho esplácnico, a efecto natriurético y a la regulación en la liberación de otros mediadores como péptido natriurético auricular, renina, angiotensina y aldosterona, además de revertir el efecto deletéreo que condicionan en la circulación esplácnica y en la perfusión renal dosis elevadas de aminas presoras, en relación a que una vez logrado el objetivo terapéutico con vasopresina es posible disminuir y aun suspenderlas.^{57,58}

La infusión de vasopresina debe de mantenerse hasta lograr la estabilidad hemodinámica y el descenso en la dosis de las aminas presoras. Esto se logró en 96 horas, y en la literatura se ha reportado que la reversión de la disfunción hemodinámica puede presentarse en periodos de tiempo que van de 2 a 284 horas. La suspensión de la vasopresina debe de hacerse de manera progresiva, pues el hacerlo súbitamente se asocia a recaída del estado de choque con vasodilatación. Hay reportes en la literatura en los que se describe que a pesar de la disminución progresiva en la dosificación de vasopresina, puede recaer el enfermo, casos en los que se requiere incrementar la dosis y continuar con la infusión, evento que no presentaron los pacientes de este estudio.

Desafortunadamente no fue posible medir los niveles de vasopresina en nuestros enfermos previo y posterior al tratamiento, pero en otros reportes se describe que los niveles de éstos fluctúan entre 2.9 a 20 pg/mL y una vez que se inicia la infusión se incrementan entre 50 a 300 pg/mL.^{2,34,36,49}

El empleo terapéutico de la vasopresina puede asociarse a eventos isquémicos. En este estudio no encontramos datos de isquemia a ningún nivel, lo cual ha sido corroborado por diferentes autores.

Cuadro III. Protocolos: vasopresina en choque refractario con vasodilatación.

Autor	Año	No. enfermos	Etiología
Landry y col.	1997	5	Sepsis
Landry y col.	1997	31	Sepsis/choque cardiogénico
Argenziano y col.	1997	31	Postdispositivo de asistencia ventricular
Argenziano y col.	1997	40	Postpuente aortocoronario
Maley y col.	1999	10	Sepsis/trauma
Argenziano y col.	1999	20	Postrasplante cardiaco
Rosenzweig y col.	1999	11	Postcirugía
Chen y col.	1999	10	Donadores de órganos
Morales y col.	2000	50	Postdispositivo de asistencia ventricular
Gold y col.	2000	7	Intoxicación por milrinona
Tsuneyoshi y col.	2001	17	Sepsis
Carrillo, González	2002	13	Sepsis/ posthemorragia/quemaduras/postrasplante

Un punto que es relevante y que no se ha publicado previamente es el seguimiento ecocardiográfico que se realizó en nuestros pacientes y en el que demostramos que la función cardiaca tanto sistólica como diastólica se mantienen, además de no presentar alteraciones en el patrón contráctil ventricular izquierdo que indicara isquemia, que se correlacionó con la normalidad de los niveles de CPK-MB, de la onda T y del segmento ST.

Doce enfermos sobrevivieron. El enfermo que falleció a las 24 horas después de haber iniciado con el tratamiento en las horas iniciales se disminuyeron las dosis de dopamina y norepinefrina en un 50% sin embargo no tuvo una adecuada evolución. El otro paciente presentó inicialmente durante la fase de choque, buena respuesta hemodinámica a la infusión de vasopresina, pero posteriormente desarrolló de manera progresiva disfunción orgánica múltiple en relación a sepsis no controlada.

No realizamos un estudio controlado y ciego, pues no lo consideramos ético, debido que está plenamente demostrado en la literatura el efecto positivo de la vasopresina en el choque refractario con vasodilatación, además de que hay un estudio controlado (aunque con un número pequeño de enfermos), publicado por Malay donde se demuestra que el grupo de enfermos que recibió vasopresina presentó reversión de la vasodilatación y del estado de choque con una menor mortalidad a diferencia del grupo que se manejó de manera convencional, que requirió de dosis mayores de vasopresores sin que se lograra reversión de la vasodilatación y presentando mayor mortalidad.

Un punto relevante es que nuestro grupo de enfermos es pequeño, al igual que varios estudios pu-

blicados en la literatura, lo cual hace imperativo que se realice un estudio multicéntrico con mayor número de enfermos (*cuadro III*).

CONCLUSIONES

1. El choque refractario con vasodilatación, se caracteriza por cursar con niveles inapropiadamente bajos de vasopresina.
2. El empleo de vasopresina en el choque refractario con vasodilatación a dosis bajas y en infusión continua (0.04 UI/min) incrementa la resistencia vascular sistémica y la presión de perfusión, sin modificar otros parámetros hemodinámicos y/o metabólicos.
3. El empleo de vasopresina en el choque refractario con vasodilatación hace posible disminuir la dosis y suspender las aminas presoras convencionales.
4. La infusión de vasopresina a la dosis empleada en este estudio no se asocia a isquemia cardiaca, esplácnica o cutánea.
5. A la dosis de 0.04 UI/min no solamente se restaura el tono vasomotor, sino que también se preserva el flujo sanguíneo renal y el gasto urinario.
6. Se requiere de un estudio multicéntrico, que involucre a un mayor número de enfermos para validar su empleo rutinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Errington ML, Rocha M, Silva E Jr. The secretion and clearance of vasopressin during the development of irreversible haemorrhagic shock. *Proc Physiol Soc* 1971; 23: 43P-45P.
2. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95: 1122-1125.

3. Wenzel V, Prengel AW, Maier C et al. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. *Crit Care Med* 1999; 27: 486-492.
4. Ridell DC, Mallonee R, Philips JA et al. Chromosomal assignment of human sequences encoding arginine vasopressin-neurophysin II and growth hormone releasing factor. *Somat Cell Mol Genet* 1985; 11: 189-195.
5. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Prog Horm Res* 1977; 33: 333-385.
6. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 625-655.
7. Sklar AH, Schrier R. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983; 63: 1243-1280.
8. Bourque CW, Oliet SH, Richard D. Osmoreceptors, osmoreception and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 231-274.
9. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236: F321-F332.
10. Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 1976; 10: 25-37.
11. Thrasher TN. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 157-196.
12. Wang BC, Flora-Ginter G, Leadley RJ Jr et al. Ventricular receptors, stimulate vasopressin release during hemorrhage. *Am J Physiol* 1988; 254: R204-R211.
13. Reid IA. Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 351-383.
14. Day TA, Randle JC, Renaud LP. Opioid alpha-and beta-adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of norepinephrine on supraoptic vasopressin neurones *in vivo*. *Brain Res* 1985; 358: 171-179.
15. Randle JC, Bourque CW, Renaud LP. Alpha1-adrenergic receptor activation depolarizes rat supraoptic neurosecretory neurons *in vitro*. *Am J Physiol* 1986; 251: R569-R574.
16. Kovacs L, Robertson GL. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 859-875.
17. Share L, Kimura T, Matsui K et al. Metabolism of vasopressin. *Fed Proc* 1985; 44: 59-61.
18. Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol* 1998; 156: 223-229.
19. Bichet D. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney* 1996; 49: 1706-1711.
20. Riphagen CL, Pittman QJ. Arginine vasopressin as a central neurotransmitter. *Fed Proc* 1986; 45: 2318-2322.
21. Czackes JW. Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma. *J Clin Invest* 1964; 43: 1625-1640.
22. Morton JJ, Padfield PL, Forsling ML. A radioimmunoassay for plasma arginine-vasopressin in man and dog: application to physiological and pathological states. *J Endocrinol* 1975; 65: 411-424.
23. Arnauld E, Czernichow P, Fumoux F et al. The effects of hypotension and hypovolaemia, on the liberation of vasopressin during hemorrhage in the unanaesthetized monkey (*Macaca mulatta*). *Pflugers Arch Eur J Physiol* 1977; 371: 193-200.
24. Cowley AW Jr, Switzer SJ, Guinn MM. Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circ Res* 1980; 46: 58-67.
25. Brackett DJ, Schaefer CF, Wilson MF. The role of vasopressin in the maintenance of cardiovascular function during early endotoxin shock. *Adv Shock Res* 1983; 9: 147-156.
26. Zerbe RL, Henry DP, Robertson GL. Vasopressin response to orthostatic hypotension: etiologic and clinical implications. *Am J Med* 1983; 74: 265-271.
27. Schwartz J, Reid IA. Role of vasopressin in blood pressure regulation in conscious water-deprived dogs. *Am J Physiol* 1983; 244: R74-R77.
28. Mohnring J, Glanzer K, Maciel JA Jr et al. Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2: 367-376.
29. Wilson MF, Brackett DJ, Tompkins P, Benjamin B, Archer LT, Hinshaw LB. Elevated plasma vasopressin concentrations during endotoxin and *E. coli* shock. *Adv Shock Res* 1981; 6: 15-26.
30. Baker CH, Sutton ET, Zhou Z, Dietz JR. Microvascular vasopressin effects during endotoxin shock in the rat. *Circ Shock* 1990; 30: 81-95.
31. Brackett DJ, Schaefer CF, Wilson MF. The role of vasopressin in the maintenance of cardiovascular function during early endotoxin shock. *Adv Shock Res* 1983; 9: 147-156.
32. Wilson MF, Brackett DJ, Hinshaw LB et al. Vasopressin release during sepsis and septic shock in baboons and dogs. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 869-872.
32. Errington ML, Rocha e Silva M Jr. The secretion and clearance of vasopressin during the development of irreversible hemorrhagic shock. *J Physiol (Lond)* 1971; 217: 43P-45P.
33. Brackett DJ, Schaefer CF, Tompkins P et al. Evaluation of cardiac output, total peripheral vascular resistance, and plasma concentrations of vasopressin in the conscious, unrestrained rat during endotoxemia. *Circ Shock* 1985; 17: 273-284.
34. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 1279-1282.
35. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC et al. Prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997; 96: II-286-290.
36. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 973-980.
37. Voelckel WG, Lindner K, Wenzel V et al. Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic: blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 2000; 28.
38. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest CPR in pigs. *Circulation* 1995; 91: 215-221.
39. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 1996; 27: 1241-1248.
40. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A et al. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1061-1064.
41. Cain BS, Cain JS. Vasopressin in advanced cardiac life support? *Crit Care Med* 2001; 29.
42. Morris DC, Grzybowski M, Martin GB et al. Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 878-883.
43. Wenzel V, Krismer AC, Miller EA et al. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coro-

- nary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999; 99: 1379-1384.
44. Wenzel V, Augenstein S, Voelckel W et al. Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion pressure rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 1999; 27: 1565-1569.
 45. Lindner KH, Strohmenger HU, Prengel AW et al. Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997; 349: 535-537.
 46. Voelckel WG, Wenzel V, Bonatti J et al. Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 2000; 28: 1083-1088.
 47. Gold JA, Cullinane S, Chen J. Vasopressin as an alternative to norepinephrine in the treatment of milrinone-induced hypotension. *Crit Care Med* 2000; 28: 249-252.
 48. Morales D, Madigan U, Cullinane S et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation* 1990; 100: 226-9.
 49. Morales DL, Gregg D, Helman DN et al. Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 102-106.
 50. Rosenweig EB, Starc TJ, Chen JM et al. Intravenous arginine vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: II 182-II 186.
 51. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001: 29.
 52. Kurtzman NA, Rogers PW, Boonjarern S et al. Effect of infusion of pharmacologic amounts of vasopressin on renal electrolyte excretion. *Am J Physiol* 1975; 228: 890-894.
 53. Shelly MP, Greatorex R, Calne RY et al. The physiological effects of vasopressin when used to control intra-abdominal bleeding. *Intensive Care Med* 1988; 14: 526-531.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo Esper
Hospital Central Sur
de Alta Especialidad PEMEX.
Periférico Sur No. 4091.
Col. Fuentes del Pedregal.
Tel. 56 45 16 84 Ext. 51155.